

08.10.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 8月27日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-302520
[ST. 10/C]: [JP 2003-302520]

出 願 人
Applicant(s): キヤノン株式会社

REC'D 02 DEC 2004

WIPO PCT

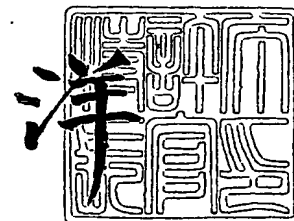
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2004年11月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 256688
【提出日】 平成15年 8月27日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 G02B 6/12
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内
 【氏名】 矢野 亨治
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内
 【氏名】 今村 剛士
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内
 【氏名】 杉田 充朗
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内
 【氏名】 岡本 康平
【特許出願人】
 【識別番号】 000001007
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号
 【氏名又は名称】 キャノン株式会社
 【代表者】 御手洗 富士夫
【代理人】
 【識別番号】 100090538
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 西山 恵三
 【電話番号】 03-3758-2111
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096965
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 内尾 裕一
 【電話番号】 03-3758-2111
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 011224
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9908388

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

流体中に存在する標的物質を検知するセンサであって、
標的物質を含む流体が通過し得る空構造と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが平面内で規則配列してなり、電磁波に対して 2 次元周期の屈折率分布をなす屈折率周期構造と、

該屈折率周期構造に電磁波を照射する手段と、

該屈折率周期構造から出射される電磁波を検出する手段とを有し、

標的物質と選択的に結合する結合物質が該固体部分の空構造側の表面に配置され、標的物質が該結合物質と結合したことによる屈折率分布の変化を検出することを特徴とするセンサ。

【請求項 2】

前記屈折率周期構造が、電磁波の波長と略同じかまたはそれ以下の周期の屈折率分布をなし、該屈折率分布によって定まる波長帯の電磁波を透過しない構造である請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 3】

前記電磁波を透過しない波長帯の変化を検出することにより、標的物質が結合物質と結合したことによる屈折率分布の変化を検出する請求項 2 に記載のセンサ。

【請求項 4】

前記空構造と固体部分の規則配列に欠陥を設けることにより、前記電磁波を透過しない波長帯中に電磁波の透過する波長域を形成し、該波長域の変化を検出することにより、標的物質が結合物質と結合したことによる屈折率分布の変化を検出する請求項 2 に記載のセンサ。

【請求項 5】

前記屈折率周期構造に照射される電磁波が複数の波長成分を持ち、前記電磁波検出手段が該前記屈折率周期構造から出射される電磁波のスペクトルを検出する手段である請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 6】

前記屈折率周期構造に照射される電磁波がコリメートされた電磁波であり、該電磁波の進行方向の変化を検出することにより標的物質が結合物質と結合したことによる屈折率分布の変化を検出する請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 7】

前記屈折率周期構造の固体部分が基板上に固定された柱状の構造体であり、空構造が該構造体の間隙である請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 8】

前記屈折率周期構造の固体部分が連続体であり、空構造が該連続体を貫通する穴である請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 9】

前記標的物質が、抗原、抗体、ハプテン、ホルモン、レセプター、ペプチド、核酸、細胞断片、細胞膜、糖タンパク、脂質、糖鎖、あるいはそれらの複合物から選択される 1 種類以上を含んでなる、請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 10】

前記結合物質が、抗原、抗体、ハプテン、ホルモン、レセプター、ペプチド、核酸、細胞断片、細胞膜、糖タンパク、脂質、糖鎖、あるいはそれらの複合物から選択される 1 種類以上を含んでなる、請求項 1 に記載のセンサ。

【請求項 11】

前記光照射手段から照射される光を前記屈折率周期構造の所定位置に所定角度で入射するためのアライメント手段と、前記屈折率周期構造から出射される光を前記光検出手段に導くためのアライメント手段とをさらに有するセンサ。

【書類名】明細書

【発明の名称】センサ

【技術分野】

【0001】

大気中の汚染物質の検出や、血液中の特定物質の検出などといったセンサ技術に関する

【背景技術】

【0002】

現在様々な手法を用いたセンシング方法が開発され始めている。例えば特許文献1には、蛍光を用いた方法として、抗体を担持した担体と、蛍光物質を有する抗原を含有した溶液との接触時に、抗体と抗原の結合反応が起こり、抗原の有する蛍光物質の影響による担体からの検出光の変化を測定する方法が提案されている。また、特許文献2には、表面プラズモン共鳴効果を用いた方法として、抗体を担持された金属表面と抗原を含有した溶液の接触時の抗原と抗体の結合による、光励起された金属表面の表面プラズモンの共鳴モードの変化を検出光により測定する方法が提案されている。

【0003】

また、非特許文献1、2では、抗体を担持されたフォトニック結晶における抗原と抗体の結合による、フォトニック結晶からの透過光や反射光のスペクトル変化を測定する方法が開示されている。

【特許文献1】特開平2002-005935

【特許文献2】特開平2003-075447

【非特許文献1】Nature, vol. 389, No. 23, p. 329 (1997)

【非特許文献2】Adv. Mater. 2002, 14, No. 22, p. 1629 (2002)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従来のフォトニック結晶を用いたセンサは、微小なポリスチレンなどの球を並べて3次元の屈折率周期構造を作り、その表面にセンサ物質を被覆した構造を用いている。球を並べた3次元構造は外力によって容易に変化するので、標的物質が付着した後の透過光スペクトル変化が、センサ物質の屈折率の変化によるものか、あるいは周期構造の変化によるものかの区別が難しく、その結果、標的物質の特定に任意性が残るおそれがある。

【0005】

また、上記の球を並べた構造を鋳型にして樹脂で周りを埋めた後、球を溶解して取り除くことにより、反転構造を作ることも提案されているが、粘度の高い流体中の標的物質をセンシングする場合、入り組んだ3次元のフォトニック結晶構造内で流体に淀みが生じて流れが妨げられ、その結果、流体が3次元のフォトニック結晶構造の表面にだけ接触し、全体に均一な接触が生じにくい。このため十分なセンシング感度が得られない傾向があった。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は

流体中に存在する標的物質を検知するためのセンサであって、

標的物質を含む流体が通過し得る空構造と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが平面内で規則配列してなり、電磁波に対して2次元周期の屈折率分布をなす屈折率周期構造と、

該屈折率周期構造に電磁波を照射する手段と、

該屈折率周期構造から出射される電磁波を検出する手段とを有し、

標的物質と選択的に結合する結合物質が該固体部分の空構造側の表面に配置され、標的

物質が該結合物質と結合したことによる屈折率分布の変化を検出することを特徴とする。

【発明の効果】

【0007】

本発明ではフォトニック結晶構造を用いてバイオセンサを実現することにより、対象となる検出対象物質を感度よく検出することができる。しかも本発明では結合物質あるいはそれを支持する物質をつける物質がフォトニック結晶の構造材であり、従来バイオセンサとして提案されている表面プラズモンセンサのように金属である必要はなく、材質の選択の幅が自由度が大きくなり、結合物質、あるいはそれを支持する物質の選択幅が広がり、検出できる物質も幅広くなる。また、フォトニック結晶構造材としては樹脂などを用いることができるので安価なセンサを作ることが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

(フォトニック結晶)

本発明による標的物質検知センサはフォトニック結晶を用いている。フォトニック結晶は、光、一般には電磁波に対して2次元周期の屈折率分布をなす屈折率周期構造である。すなわち、フォトニック結晶は屈折率の異なる物質が周期的な構造をなしているものであり、その構造に応じて光のエネルギーと波数の関係が定まるフォトニックバンド構造を形成する。

【0009】

また、結晶構造を設計することにより、ある波長帯の光はこのフォトニック結晶構造に存在できないフォトニックバンド構造を形成することができる。この光の存在が禁止される波長帯をフォトニックバンドギャップという。このフォトニックバンドギャップは光の進行方向や偏波面に依存する。このフォトニックバンド構造が変化すれば、フォトニックバンドギャップも変化することになる。フォトニックバンドギャップを有するフォトニック結晶にフォトニックバンドギャップ中の光を照射すると、光の強度は急激に減少し、光は進入することができず反射される。

【0010】

以上の性質は、光を利用する屈折率の周期構造について述べたものであるが、赤外線、紫外線など可視光以外の光や、一般に電磁波であれば同じ性質がある。しかし、センサ装置としては小型であることが好ましいので、用いる電磁波も可視域を中心としてその前後の波長域が好ましく用いられる。

【0011】

本発明で用いるフォトニック結晶は、光透過性の材質でできた固体部分の構造材と物質がない部分すなわち空構造とから構成されている。この構造材と空構造が用いる光の波長程度の周期構造を形成しており、これによりフォトニックバンド構造を有するフォトニック結晶構造を形成している。本発明においてはこの空構造となっている部分に前記標的成分を含む流体を導入し、流体中の標的物質を接触せしめる。フォトニック結晶構造には標的物質と結合する結合物質が存在し、標的物質との結合によりフォトニックバンド構造が変化する。このフォトニックバンド構造の変化を、フォトニック結晶構造中を透過した光あるいは反射した光の変化により検出し、標的物質の検出を行う。本発明で用いるフォトニック結晶は2次元のフォトニック結晶であり、そのために水生物質を1つの方向に流しやすく、流したときに淀みが少なくなり、精度が高く検出できる。

【0012】

本発明で用いるフォトニック結晶の一例を図1に示す。

【0013】

図1に示したフォトニック結晶100は101で示した構造材からなるフォトニック結晶である。図1の例では構造材が円柱構造をなし、規則的に配列している。これらの柱状構造体101は図示していないが適当な基板上に固定され、周期が変動しないようになっている。構造体の材料としては、用いる光に対して透明であればよく、たとえば樹脂やSiO₂等である。空構造102は何もない部分であり、この部分を標的物質を含む流体（

以下検査液という)が流れることになる。フォトニック結晶構造を形成するために構造材101中と空構造102が周期構造をなして形成されているが、その周期は用いる光の波長程度もしくはそれ以下で100nm~10 μ m程度の大きさである。構造材は円柱形状に限るものではなく矩形や楕円等任意の断面形状でかまわなく、構造材101と空構造102が周期構造をなしていればよい。ただし、本発明では検出に用いる光の入射方向、偏光面において検出時にバンドギャップが存在するフォトニック結晶を使用する。

【0014】

図2はセンサ物質である結合物質がフォトニック結晶中に配置される形態を示す図で、図1中XY平面内のフォトニック結晶の断面図である。構造材101の空構造102に面した表面には検出したい物質と結合する結合物質201が付着している。感度を上げるためにはこの結合物質の付着密度を上げることが望ましい。

【0015】

結合物質201に、検出したい物質すなわち標的物質が捕獲されると、捕獲された物質の存在する場所の屈折率は捕獲前とは異なっていることになる。図3はフォトニック結晶の構造材101に結合物質201を付着させて検査液301を流したときの構造材101の表面の様子を示した図である。図3において(a)は検査液に検出対象物質が含まれていなかったとき、(b)は検査液に検出対象物質に検出対象物質が含まれているときを示している。

【0016】

空構造102の部分には検査液301が満たされている。検査液に検出対象物質が含まれていないときは結合物質201には特に何も付着しない。すなわち結合物質201周囲は検査液301で満たされており、周囲の屈折率は検査液301の屈折率となる。ところが検査液301に検出対象物質が含まれているときは図3(b)のように検出対象物質302が結合物質201に捕獲される。このとき結合物質201に検出対象物質が付着した領域は屈折率が検出対象物質302の屈折率となり、検査液301とは異なる屈折率を有することになる。これがフォトニック結晶のフォトニックバンド構造を変調することになる。このフォトニックバンド構造の変調により、フォトニック結晶構造を透過する光の強度や光の光路、あるいは反射する光の強度が変化する。より具体的にはフォトニックバンドギャップの変化により、特定の波長の光の透過率や反射率が変化したたり、フォトニック結晶内での光の進行方向が変化したたりする現象である。この変化を検出することによりフォトニックバンド構造の変化を検出し、検出対象物質302と結合物質201との結合を検出し、検査液に検出対象物質が含まれているかどうか、あるいはその量を検出する。

【0017】

本発明に用いるフォトニック結晶は2次元のフォトニック結晶である。2次元のフォトニック結晶は面内方向では周期構造をなしているが、その面と垂直な方向には均一の構造である。例えば、図1に示すようなフォトニック結晶ではXY平面内では円が並んだ周期構造で、この面をZ方向にずらしたような構造となっており、Z方向に伸びた円柱構造を形成している。本明細書ではこの周期構造と垂直な軸、図1でいえばZ軸を軸方向と呼ぶこととする。

【0018】

3次元のフォトニック結晶の場合、フォトニックバンド構造を設計する上で、自由度が高いというメリットがある。しかし、その反面、3次元構造であるためにどのような方向に液体を流しても凹凸があり、淀みや流れの不均一性が生じてしまう。このため、3次元フォトニック結晶の構造材表面に結合物質付与して、検査対象となる標的物質を含んだ検査液を流しても、検査液の流速には大きな差が発生し標的物質が結合物質に均一につかないという可能性があり、これは検出感度の悪化や不安定性を引き起こす可能性がある。

【0019】

このような問題は、本発明では、2次元フォトニック結晶を用いるため、よどみや流速の場所による差異が抑えられるというメリットがある。

【0020】

特にこの効果は検査液をフォトニック結晶の軸方向に流したときに大きな効果となる。例えば図1においてZ方向に検査液を流すと検査液の流す方向には凹凸がなく、大きな流速の差異や淀みが発生しにくくなる。そのために、検査対象物質の結合物質への付着の場所依存性が少なくなり、検出感度の劣化や不安定性を抑制できるというメリットがある。

【0021】

本発明による検出装置、方法を図4を用いて説明する。図4において401はフォトニック結晶402はこのフォトニック結晶に光を照射する光照射手段である。光照射手段としてはレーザー等が挙げられる。検出はフォトニック結晶401を透過してきた透過光403を検出する信号光検出手段404で行う。図4においては信号光検出手段がフォトニック結晶402を透過してきた光を検出しているが、図5に示すように反射光501を検出する方法もある。フォトニック結晶の構造材への検出物質の付着により信号が変化するのであれば、透過光を検出しても反射光を検出するのでもいずれでもよい。

【0022】

(標的物質と結合物質)

本発明で用いるフォトニック結晶の構造材表面には検出する対象となる標的物質と結合する結合物質が配置されている。標的物質が抗体であれば、結合物質は該抗体と結合する抗原である。また標的物質が抗原であれば、結合物質は該抗原と結合する抗体である。(抗原と抗体の例)用いる抗体は、イムノグロブリンG(IgG)、イムノグロブリンM(IgM)といった通常の抗体であってもよいし、Fab、(Fab)₂、Fv、scFvといった分子認識領域を含む抗体断片であってもよい。これらの抗体はラットやマウス、ウシ、ヒツジ等の動物細胞から免疫されることにより生じるポリクローナル抗体、そのうちから選択、培養されたハイブリドーマから生じるモノクローナル抗体であってもよい。更にはこれらの抗体の遺伝子を組み込んだ形質転換細胞より得られる組換え抗体であってもよい、これらが複合したキメラ抗体であってもよい。

【0023】

本発明のセンサは更に、標的物質がDNAあるいはオリゴヌクレオチドであり、結合物質が標的DNAと相補的に結合するDNAあるいはオリゴヌクレオチドである場合も適応可能である。なお、結合物質は直接フォトニック結晶の構造材についていてもよいし、両者を結びつける支持物質を用いて支持物質に結合物質をつけ、同時にこの支持物質をフォトニック結晶の構造材にも付けることにより、実質的に結合物質が構造材に支持されているような構造でもよい。

【0024】

本発明では、フォトニック結晶の空構造部分に検査を行いたい検査液を導入する。検査液としては医療検査用途の場合は血清、血漿、尿、唾液、鼻咽頭液、リンパ液等の体液、糞便懸濁液上澄液、細胞ホモジナイズ溶液上澄液、DNAであればPCR反応液等の処理液等がその例として挙げられ、環境測定用途としては地下水、河川水、湖沼水、土壌懸濁水上澄水等が挙げられ、産業用途としては化合物合成反応液・排水、洗浄排水、培養液上澄水等が例として挙げられる。これらの水生媒体は、本発明のセンサを用いて目的の標的物質を検知する場合に所望の光学的特性を伴わず本発明のセンサの特徴を生かして前記標的物質を検知することができるものであればいかなるものでもよい。

【0025】

空構造に検査液を流したとき、検査液中に検出を行いたい物質が入っている場合、この物質は結合物質に捕獲される。特定の抗原を検出するためにはそれを捕獲する抗体を結合物質として用いるか、そのような抗体を結合物質の一部に用いることにより、特定の抗原を捕獲することが可能である。

【0026】

結合物質と検査対象物質の組み合わせについては前述のような抗原と抗体、DNA同士ハイブリダイゼーション以外に酵素と基質、ホルモンとレセプタ、アビジン或いはストレプトアビジンとビオチンのようなタンパクと低分子化合物との組み合わせ、レクチン(コンカナバリンA)とセロオリゴマーのようなタンパクと糖鎖の組み合わせ、転写因子の

ようなタンパク質と核酸DNAの組み合わせを挙げることができる。特に抗体と低分子化合物の組み合わせでは、当該低分子物質は「ハプテン」と称され、通常アシストタンパクが結合した形で用いられる。また、通常の抗原抗体反応でも、標的物質が抗体の場合、本発明のセンサの効果を向上させる目的で予め二次抗体と結合した形で用いることも可能である。同様の目的で、金属コロイドや半導体量子ドット粒子を予め標的化合物に結合させておくことも可能であるが、本発明のセンサにおける空隙容積を勘案する必要がある。

【0027】

(検出方法1)

検出対象物質の付着によるフォトニックバンド構造の変化の検出方法としてはフォトニックバンドギャップの変化を検出したり、フォトニックバンド構造の変化による光路の変化を検出する方法等が挙げられる。例えば光源402としてバンドギャップ端前後を含む光源を用い、透過光403のスペクトルを検出し、フォトニックバンドギャップ端の変化を検出するというのが一つの方法である。

【0028】

このようなフォトニックバンドギャップの変化を検出するためには、フォトニックバンドギャップ端の一つの波長の強度変化を検出する方法でもよい。例えば、フォトニックバンドギャップの低波長端の光を光源として用い、透過光を観測している場合、バンドギャップの低波長端が高波長側にシフトした場合、これを透過光強度の増加として観測できる。

【0029】

この単一波長の観察を行うためには、光源をレーザ等の単一波長光源にする、検出を単一波長で行う、その両者を行うという方法が挙げられる。

【0030】

また、フォトニックバンド構造の変化により光路が変化する場合は、その光路変化を検出してもよい。この場合、信号光検出手段としては例えばフォトダイオードを2つ備えた2分割センサを用い、光路の変化を2つのダイオードの出力差で検出するといった方法が考えられる。

【0031】

対象物質の検出はこのように結合物質への検査対象物質の付着にともなうフォトニックバンド構造を検出するもので、検査対象物質が結合物質へ付着しているときと付着していないときのフォトニックバンド構造の差異を検出することによって行う。この差異は、検査液がフォトニック結晶構造中を満たしているときに検出してもよく、また検査液を他の溶液で置換した後、さらには検査液を除去した後に検出してもよい。検査液がフォトニック結晶構造中を満たしているとき、結合物質へ検査対象物質が付着していれば付着領域での屈折率は検査対象物質の屈折率になり検査液の屈折率と異なり、この差異がフォトニックバンド構造の差異となって観測される。また検査液を他の溶液で置換した後に検出する場合では、結合物質へ検査対象物質が付着していれば付着領域での屈折率は検査対象物質の屈折率になり、置換した溶液の屈折率と異なり、この差異が共鳴準位の差異となって観測される。さらに、検査液を除去した後に観察した場合では、付着領域での屈折率は検査対象物質の屈折率になり、空気の屈折率と異なり、この差異がフォトニックバンド構造の差異となって観測される。

【0032】

また、図5ではフォトニック結晶中のすべての領域にわたり結合物質を配置し、検査液を流すようになっているが、フォトニック結晶構造の一部に結合物質を配置したり、一部に検査液を流すような構造にしておき、当該部分に光を照射するような構造にしてもかまわない。

【0033】

また図1に示すフォトニック結晶構造は、構造材が柱状構造を形成しているが、用いるフォトニック結晶構造は検査液を流す空構造があるような2次元のフォトニック結晶であればどんな形状でもよく、例えば図6に示すように1つの連続する構造材601中に周期

的に穴状構造 602 が形成されているようなフォトニック結晶構造 600 でもよい。このように構造材中に穴構造が形成されているフォトニック結晶を用いる場合は、検査対象物質と反応する結合物質 701 は図 7 に示すように構造材 601 の穴状構造 602 との側面に付ける。図 7 では結合物質を 701 で示している。図 6 で示すフォトニック結晶構造を用いる場合、検査液は図示 Z 軸方向に流すことになり、本明細書で言う軸方向に流れることになる。検査液が流れる方向には特に凹凸はないので、検査液は穴状構造 602 の中をよどむようなことがなくスムーズに通過できるため、検査対象物質は結合物質 701 に均等に付着することができる。

【0034】

(検出方法 2)

フォトニック結晶に結晶欠陥を導入することにより、バンドギャップ内に光の透過するエネルギー（すなわち波長）の準位が生じる。この準位の変化を検出することにより、標的物質を検出する方法も考えられる。

【0035】

図 8 は欠陥が導入された柱状構造のフォトニック結晶を示す。欠陥部の柱状構造体 801 は周囲の柱状構造体 101 に比べて太くなっている。

【0036】

欠陥の構造としては、図 9 に示すように周囲の柱状構造に比べて半径が小さい柱状構造 901 を入れるような構造や、図 10 に示すように柱状構造の欠損 1001 等、周期構造を乱すものであれば何でもよい。ただし、本発明による検出を行うためにはこの結晶欠陥により生じる共鳴がフォトニックバンドギャップ中に生じる必要がある。この共鳴準位は欠陥の準位とほぼ等しい。

【0037】

欠陥構造を含んでいるフォトニック結晶構造に図 11 に示すように光を導入したときの透過スペクトルと反射スペクトルを図 12 の (a) と (b) に示す。フォトニック結晶構造 501 中には欠陥 1102 が存在する。そこを狙って光 503 を導入する。図において 504 は透過光、505 は反射光を示している。図 12 のスペクトルにおいて横軸は波長、縦軸は透過率を示している。図 12 において λ_1 から λ_2 までの間がフォトニックバンドギャップになっている。欠陥準位に起因する共鳴が λ_0 で発生している。すなわちこのフォトニックバンド構造に光を入れると、この λ_0 近傍の光は透過する。この共鳴が発生する近傍の光も通過する。その様子を図 12 (a) にも示してあり、おおよそ λ_a から λ_b までの波長の光が透過する。この通過するフォトニック結晶の長さが短ければ透過率は 1 に近くなるが、共鳴は弱くなり λ_a から λ_b の幅が広がる。逆に反射スペクトルでは、フォトニックバンドギャップに対応する $\lambda_1 \sim \lambda_2$ では結晶の中に光が進まないため反射率が 100% になっている。共鳴が発生する λ_0 近傍の光は透過が發せするために反射率が低くなる。その様子を図 12 (b) にも示してあり、おおよそ λ_a から λ_b までの波長の光の透過率が減少する。この通過するフォトニック結晶の長さが短ければ反射率は 0 に近くなるが、共鳴は弱くなり λ_a から λ_b の幅が広がる。なお、図 12 に示したスペクトルは光を欠陥を通過する様にあてたときのスペクトルであって、欠陥以外の場所の透過、反射スペクトルでは共鳴のスペクトルが現れないのは言うまでもない。すなわち、入射する光ビームに広がりがあるとこの共鳴によるスペクトルの強度変化は少なくなる。

【0038】

図 13 は結合物質とフォトニック結晶の形態を示す図で、図 9 の XY 平面内のフォトニック結晶の断面図である。構造材 101 の表面には欠陥部 901 を含めて検出したい物質と結合する結合物質 201 が付着している。

【0039】

検出したい物質が捕獲されると、捕獲された物質の存在する場所の屈折率は検査液と異なっていることになる。このような変化は欠陥部 902 でも発生する。これがフォトニック結晶のフォトニックバンド構造を変調することになり、さらに欠陥準位のエネルギーも

変化する。すなわち、図12において λ で示した各波長が変化することになる。本発明によるセンサではこの欠陥エネルギーのシフトによる光の透過率または反射率の変化を検出することにより、検出対象物質、すなわち標的物質を検出する。

【0040】

本発明による検出対象物質の検出方法を図14に示す。フォトニック結晶構造401は例えばこれまでに説明してきたような欠陥901を含むフォトニック結晶構造で、図13に示すように結合物質201を含んでいる。このフォトニック結晶の欠陥部を狙って光源402から光が導入される。フォトニック結晶構造401の中に存在する空構造には検査対照となる検査液が導入され、検査液の中に標的物質があると結合物質に捕獲され透過スペクトル及び反射スペクトルが変化する。本発明ではとくに欠陥部分に起因した共鳴による透過光、反射光の変化を検出する。

【0041】

結合物質による標的物質の捕獲の有無による透過スペクトルの変化を図15に示す。図15は欠陥に起因する共鳴付近の波長のスペクトルを示しており、図15(a)は捕獲がないとき、(b)は捕獲があるときのスペクトルであり捕獲の有無により共鳴ピークの位置がずれる。(a)において、 λ_0 が共鳴の中心周波数であり、これにともなう透過の領域がおおよそ λ_a から λ_b までの範囲に広がっている。標的物質に捕獲により、それぞれがダッシュ(′)のついた波長へ変化している(図15(b))。図15においてはこの差異を検出することにより検査液中の標的物質、すなわち検出対象物質の有無を検出することが可能となる。この共鳴による透過ピークは鋭いため、わずかなピーク位置の変化が検出でき、結合物質の捕獲の有無を感度よく検出することができる。

【0042】

検出の方法はフォトニック結晶401を透過してきた透過光403または反射光505を検出することにより行う。光源402として共鳴波長 λ_0 前後を含む光源を用い、透過光または反射光のスペクトルを検出し、共鳴波長の変化を検出するというのが一つの方法である。

【0043】

また、 λ_a から λ_b の間の一つの波長の光に注目し、その光の強度変化を検出する方法でもよい。例えば、 λ_a と λ_0 の間のある波長の透過光を観察する場合、ピーク波長 λ_0 が高波長側にシフトした場合、これを透過光強度の減少として観測できる。

【0044】

この単一波長の観察を行うためには、光源をレーザ等の単一波長光源にする、検出を単一波長で行う、その両者を行うという方法が挙げられる。

【0045】

対象物質の検出はこのように結合物質への検出対象物質の付着にともなうフォトニックバンド構造、より正確にはフォトニックバンドギャップ中に生じた共鳴準位の変化を検出するもので、検出対象物質が結合物質へ付着しているときと付着していないときの共鳴準位の差異を検出するものである。この差異は、検査液がフォトニック結晶構造中を満たしているときに検出していてもよく、また検査液を他の溶液で置換した後、さらには検査液を除去した後に検出してもよい。検査液がフォトニック結晶構造中を満たしているとき、結合物質へ検出対象物質が付着していれば付着領域での屈折率は検出対象物質の屈折率になり検査液の屈折率と異なり、この差異がフォトニックバンド構造の差異、共鳴準位の差異となって観測される。また検査液を他の溶液で置換した後に検出する場合では、結合物質へ検出対象物質が付着していれば付着領域での屈折率は検出対象物質の屈折率になり、置換した溶液の屈折率と異なり、この差異が共鳴準位の差異となって観測される。さらに、検査液を除去した後に観察した場合では、付着領域での屈折率は検出対象物質の屈折率になり、空気の屈折率と異なり、この差異が共鳴準位の差異となって観測される。

【0046】

また、図14ではフォトニック結晶中のすべての領域にわたり結合物質を配置し、検査液を流すようになっているが、フォトニック結晶構造の一部に結合物質を配置したり、一

部に検査液を流すような構造にしておき、当該部分に光を照射するような構造にしてもかまわない。

【0047】

(検出方法3)

標的物質の検出すなわち結合物質への付着にともなうフォトニックバンド構造の変化を、フォトニック結晶構造中を透過する光の経路の変化あるいは光の進行方向の変化で検出することもできる。

【0048】

図16にその方法を示す。フォトニック結晶構造401は図4で説明したような結合物質を含んだフォトニック結晶であり、入射面1602を通して光源402から光が導入される。この光は感度を上げるためにはなるべく単色で、コリメートした光が望ましく、そのためには光源402としてはレーザー光が望ましい。また途中には光をコリメートする光学系を入れることが望ましい。フォトニック結晶構造401の中に存在する空構造には検査対照となる検査液が導入され、検査液の中に検出対象物質である抗原または抗体があると結合物質に捕獲されフォトニックバンド構造が変化する。この変化にともない、フォトニック結晶構造中を進行する光の光路が変化する。フォトニック結晶401から出射面1606を通して出てきた光の進行方向は、検出対象物質の有無にかかわらず同じであるが、その位置は、フォトニック結晶中の光の進行方向により変化する。図16には検出対象物質の付着していない場合と付着した場合の光路を1604と1605で示している。光路の先には検出器404があり、光路の変化を検出する。この検出器としては例えばフォトダイオードを2つ並べて検出器として使う2分割センサ等が挙げられる。検出器からの出力をあらかじめ決められた算法により計算すれば、検出対象物質の量を正確に求めることができる。

【0049】

図16ではフォトニック結晶への光の入射面と出射面が平行面になっているが図17に示すようにフォトニック結晶中での光路の変化を検出しやすくするために、出射面を入射位置を中心に円形を形成してもよい(1701で示した面)。このような形状にしておくことで、フォトニック結晶を出るとき、その出射面1701で屈折が発生せず、フォトニック結晶中での光の進行方向がフォトニック結晶外でも保存され、このフォトニック結晶外での検出位置を遠ざけることにより感度を上げることができる。

【0050】

対象物質の検出はこのように結合物質への検出対象物質の付着にともなうフォトニックバンド構造の変化を検出するもので、検出対象物質が結合物質へ付着しているときと付着していないときのフォトニックバンド構造の差異を検出するものである。この差異は、検査液がフォトニック結晶構造中を満たしているときに検出していてもよく、また検査液を他の溶液で置換した後、さらには検査液を除去した後に検出してもよい。検査液がフォトニック結晶構造中を満たしているとき、結合物質へ検出対象物質が付着していれば付着領域での屈折率は検出対象物質の屈折率になり検査液の屈折率と異なり、この差異がフォトニックバンド構造の差異ひいては光路の差異となって観測される。また検査液を他の溶液で置換した後に検出する場合では、結合物質へ検出対象物質が付着していれば付着領域での屈折率は検出対象物質の屈折率になり、置換した溶液の屈折率と異なり、この差異がフォトニックバンド構造の差異ひいては光路の差異となって観測される。さらに、検査液を除去した後に観察した場合では、付着領域での屈折率は検出対象物質の屈折率になり、空気の屈折率と異なり、この差異がフォトニックバンド構造の差異ひいては光路の差異となって観測される。

【0051】

このようにフォトニック結晶構造中での光の進行方向の差異を利用して検出を行う際、スーパープリズム効果を利用すると感度が大幅にアップする。スーパープリズム効果とは例えば日本物理学会誌第55巻(2000年)、3月号、172-179ページに記載されている現象であり、フォトニック結晶に光を入射させたとき、わずかな入射角の違いで

フォトリック結晶構造中の光のエネルギーの進行方向が大きく変化する現象である。また入射角が同じでも入射光のわずかの波長の違いでもフォトリック結晶構造中の光のエネルギーの進行方向が大きく変化する。このスーパープリズム効果は入射光の波長や入射角が一定でもフォトリック結晶構造がわずかに変化してバンド構造がわずかに変化すればフォトリック結晶中の光のエネルギーの伝播方向が大きく変化する。

【0052】

このようなスーパープリズム効果はフォトリック結晶への光の入射方向と波長が特定の領域で発生する。その条件についてはやはり日本物理学会誌第55巻(2000年)、3月号、172-179ページに記載されている。図18を用いて簡単に説明する。図18は波数空間の図である。1801はフォトリック結晶と外部との境界面の方向にあたる。図において入射光の波数ベクトルは1802で示している。1803はフォトリック結晶中で入射エネルギーと同じエネルギーを持つ等エネルギー面である。1804は入射光の波数ベクトル1802の入射面に平行な成分である。フォトリック結晶での光のエネルギーの進行方向は1803と1804の交点1805でのエネルギー分散面の傾き方向となる。図では1805におけるエネルギー分散面の傾き方向、すなわちフォトリック結晶中の光のエネルギーの進行方向を1806で示している。この場合入射光の波数ベクトル1802が少し変化してもフォトリック結晶中の光の進行方向1806は大きくは変化しない。図18において入射角がわずかに変化した場合の波数ベクトルを1807で示す。この場合フォトリック結晶への入射光の波数ベクトル1807の境界面方向1801に平行な成分は1808であり、交点1805に対応する点は交点1809となる。この点でのエネルギー分散面の傾きが光の進行方向になるので、光のエネルギーはフォトリック結晶中では図示1810の方向に進行することになり1808と向きは大きくは変わらない。すなわち入射光の波長や方向が変化してもフォトリック結晶構造中の光のエネルギーの進行方向は大きくは変化しない。ところが図19に示すように同じフォトリック結晶に対して入射光の波数ベクトル1901をとると(エネルギーは図18の場合と同じで入射方向が異なる)、図18中の交点1805に対応する点は図示1902となり光のエネルギーの進行方向は図示1903の方向となる。この場合、入射光の波数ベクトル1901がわずかに変化して1904になると、交点は1905になり、光のエネルギーの進行方向は1906になる。このように入射光の波数ベクトルがわずかに変化しただけフォトリック結晶中の光の進行方法が大きく変化する。このような光のエネルギーの進行方向の大きな変化はフォトリック結晶構造中のフォトリックバンド構造がわずかに変化した場合にも発生する。すなわちフォトリック結晶構造がわずかに変化するとエネルギー分散面が変化し、交点1902の位置が変化するとともに、エネルギーの進行方向が大きく変化する。このような効果をスーパープリズム効果といい、この効果が発生するためには交点1805、1902における等エネルギー面が大きな曲率をもっていればよいことになる。このように入射光の波数ベクトルを選べばわずかなフォトリック結晶構造の変化で光の進行方向を大きく変えることができる。すなわちこの入射方向を用いれば、フォトリック結晶構造中に付着した検出対象物質を大きな感度で検出することができる。

【実施例1】

【0053】

上で説明したフォトリック結晶を用いて、これに光を照射する手段としての光源と、出射光を検出する手段としての検出器を組み合わせたセンサ装置の例を以下に示す。

【0054】

図20は本発明のセンサの第1の実施例で、2000はバイオセンサの本体パッケージ、2001がフォトリック結晶構造である。図20では固体中に穴2002が周期的に並んでおり、表面には結合物質がついている。2003はレーザ等の光源でありコリメートした光をフォトリック結晶構造2001に照射する。フォトリック結晶を透過してきた光は信号光検出部2005に導入される。光源2003及び信号光検出部2005の働きによりフォトリック結晶構造2001を透過してきた光を検出し、フォトリックバンドギャ

ップのエネルギーの変化を検出することにより、標的物質の有無や量を検出する。検出方法については既に述べてたとおりである。図 20 では照射される光が空洞部 2004 を経てフォトニック結晶構造 2001 に照射されたり、またフォトニック結晶から出てきた光が空洞部 2006 を経て信号光検出部 2005 に導入されるように示してあるが、この空洞は必ずしも必要というわけではなく、使用する光に対して透明な材質で構成されていればかまわない。

【0055】

上記のとおり、図 20 においては構造物の中に穴を形成したようなフォトニック結晶を用いている。この場合穴の内側側壁に検査対象となる物質と結合する結合物質がついており、穴の中を検査液が流れることになる。図 20 においては図示 Z 軸方向に穴の中を検査液が流れることになる。

【0056】

フォトニック結晶構造としては図 1 に示したような柱状構造を周期的に配置した 2 次元のフォトニック結晶であってももちろんかまわない。

【0057】

検出を行うタイミングは、空構造に検査液を流しながらでもよいし、検査液を流し終わった後でもよいし、また検査液を流し終えて別の液体を注入したり、あるいは検査液を蒸発させた後でもよい。

【0058】

検査液を流す方向は図示 X Y いずれの方向でもよいが、X 方向に流すと、検査液を流しながら測定するときに、標的物質がなくなったり、種類が変化するなどの検査液の変動があっても直ちに検出されるという利点がある。

【0059】

このような構成及び作用により、本バイオセンサを用意すれば対象物質を感度よく検出ができる。

【0060】

このような構成で対象物質を検出するのは検出器からの出力をあらかじめ決められた算法により計算するユニットを設けて演算させれば検査対象物質の量を正確に求めることができる。例えば標的物質の付着により透過光強度が変化する場合は、検査液である水生物質に含まれる標的物質の量あるいは濃度と観察される透過光強度を算出する手段を用意しておくで標的物質の量を正確に算出することができる。この算出のためにはあらかじめ標的物質の量や濃度と透過光強度の参照表を作成しておくなどといった手段がある。

【0061】

このようなバイオセンサを実現するためには全てが一体化したパッケージになっている必要がなく、発光部や受光部がフォトニック結晶を有するパッケージの部分と別になっているてもよい。この場合、受光部や発光部は繰り返し使うことができ、コストを抑えることができるというメリットがある。

【実施例 2】

【0062】

図 21 は本発明のセンサの第 2 の実施例で、バイオセンサユニット 1200 には、反応物質を含んでいるフォトニック結晶 1201 が含まれている。外部ユニット 1202 には光照射手段 1203、信号光検出手段 1204 が含まれており、これにフォトニック結晶を含むバイオセンサ 1200 を装着する。

【0063】

本実施例のセンサには、外部ユニットの光源で発生した光をフォトニック結晶に導くため、及びセンサユニットから出た光を外部ユニットに具備された光路検出手段である受光部に導くためのアライメント機構がついている。アライメント機構の具体的な構造としては、凸構造と凹構造を形成し、両者を接続させるような簡単なものでもよい。そのような構造の例として図 21 においてはバイオセンサユニット 1200 についた凸構造 1205 と外部ユニットに設けた凹構造 1206 を示してある。アライメント機構としては両者を

接触させたあと、フォトニック結晶に入射する光の位置およびフォトニック結晶から出射する光の検出位置を調節し、さらにそれらのフォトニック結晶に対する角度を調節する機能を有していることが好ましい。

【0064】

本実施例のバイオセンサユニット1200と外部ユニット1202の組み合わせによる検出装置では、バイオセンサユニットを検体毎に変えて測定することができ、発光部及び受光部が共通に使用できるためコストが安くなる。

【0065】

また検出器からの出力をあらかじめ決められた算法により計算すればユニットを設けて演算させれば検査対象物質の量を正確に求めることができる。この場合計算ユニットは外部ユニットに具備する。この場合、演算ユニットはバイオセンサユニットを交換して繰り返し測定を行っても同じ演算ユニットのままなのでコストが安くなるというメリットがある。

【図面の簡単な説明】**【0066】**

【図1】 フォトニック結晶構造

【図2】 結合物質とフォトニック結晶の形態を示す図

【図3】 フォトニック結晶の構造材に結合物質を付着させて検査液を流したときの構造材の表面の様子を示した図

【図4】 透過光検出方法を示す図

【図5】 反射光検出方法を示す図

【図6】 構造材中に周期的に穴状構造が形成されているフォトニック結晶構造

【図7】 図6に示すフォトニック結晶構造への結合物質の付与を示す図

【図8】 欠陥を含むフォトニック結晶構造

【図9】 欠陥を含むフォトニック結晶構造

【図10】 欠陥を含むフォトニック結晶構造

【図11】 欠陥を含むフォトニック結晶に光を導入する様子を示す図

【図12】 欠陥を含むフォトニック結晶の透過スペクトル (a) と反射スペクトル (b)

【図13】 結合物質と欠陥を含むフォトニック結晶の形態を示す図

【図14】 欠陥を含むフォトニック結晶における検出対象物質の検出方法

【図15】 結合物質による標的物質の捕獲の有無による共鳴付近の透過スペクトルの変化

【図16】 入射光の進路変化を検出する方法を示す図

【図17】 出射面を円形にした場合を示す図

【図18】 フォトニック結晶界面での光のエネルギーの進行を示す図

【図19】 スーパープリズム効果が発生する場合のフォトニック結晶界面での光のエネルギーの進行を示す図

【図20】 バイオセンサの構成図

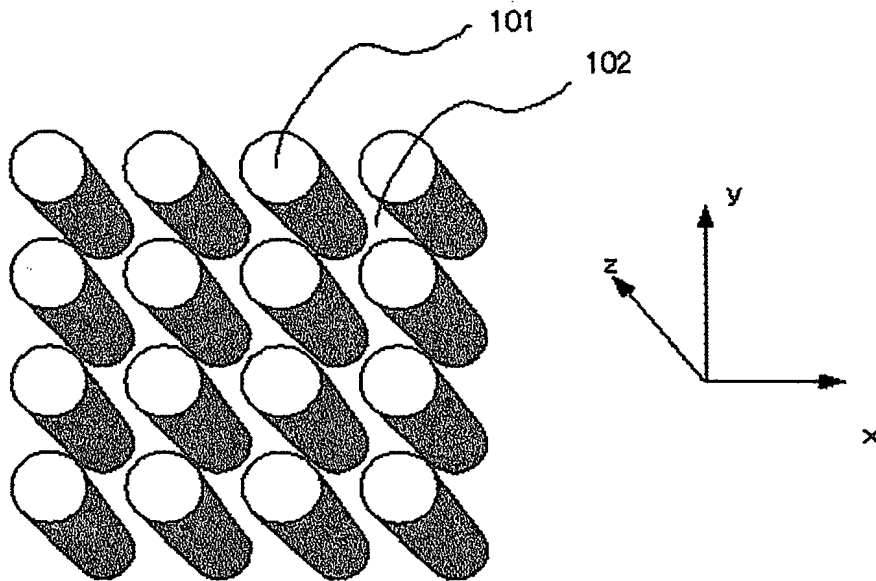
【図21】 別のバイオセンサの構成図

【符号の説明】**【0067】**

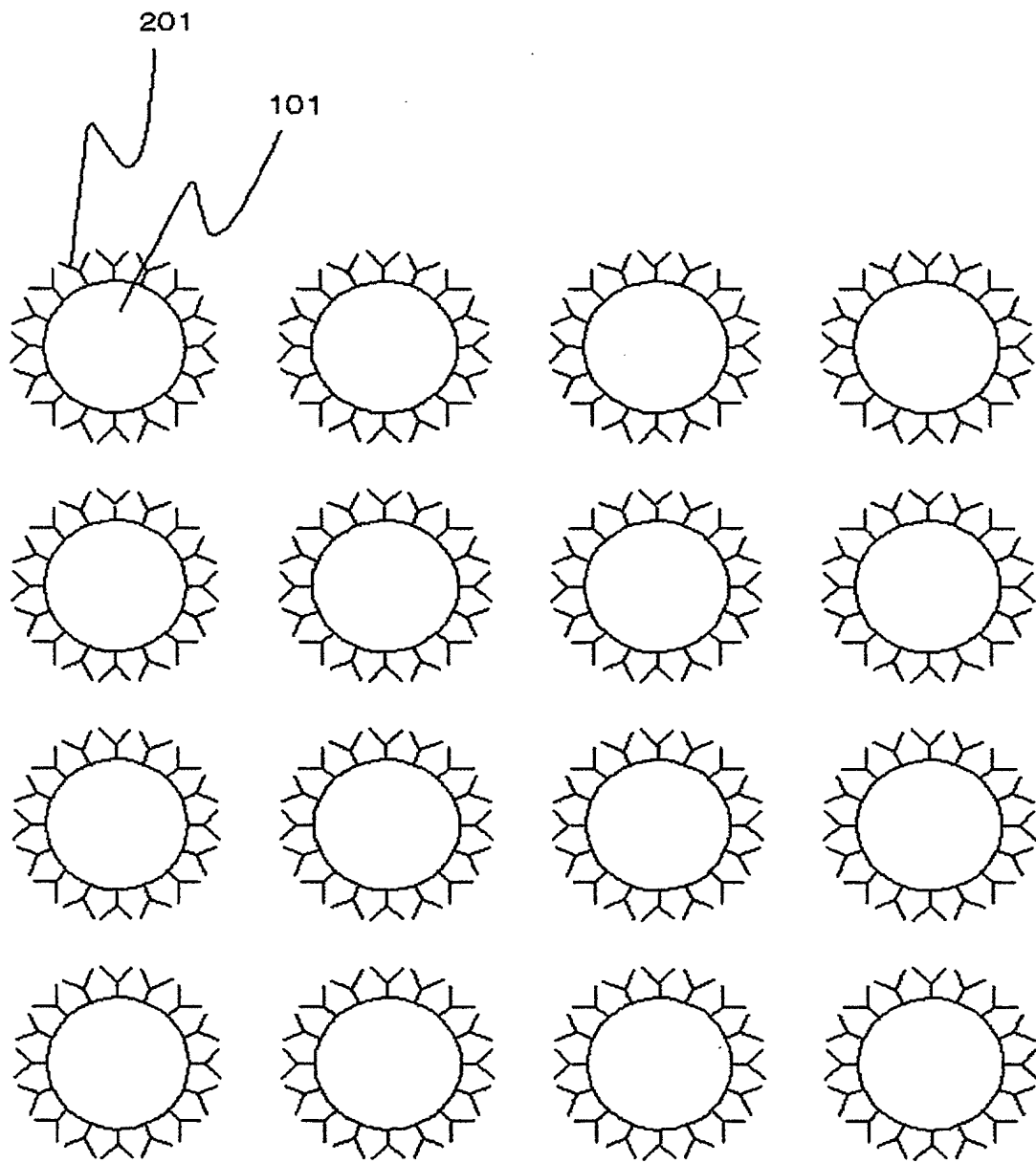
- 101 構造材
- 102 空構造
- 201 結合物質
- 301 検査液
- 302 検出対象物質
- 401 フォトニック結晶構造
- 402 光源
- 403 透過光

4 0 4 検出器
5 0 1 透過光
6 0 0 穴状構造
6 0 1 連続体
6 0 2 穴
8 0 1、9 0 1、1 0 0 1、1 1 0 2 欠陥

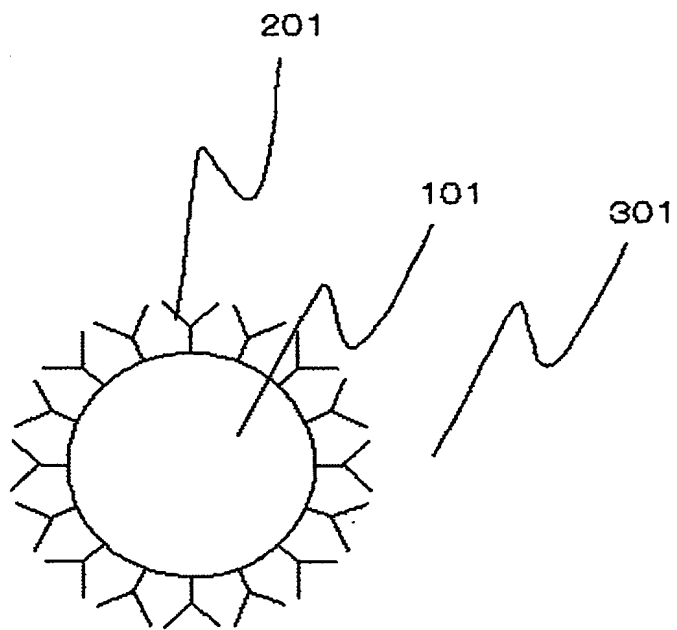
【書類名】 図面
【図 1】



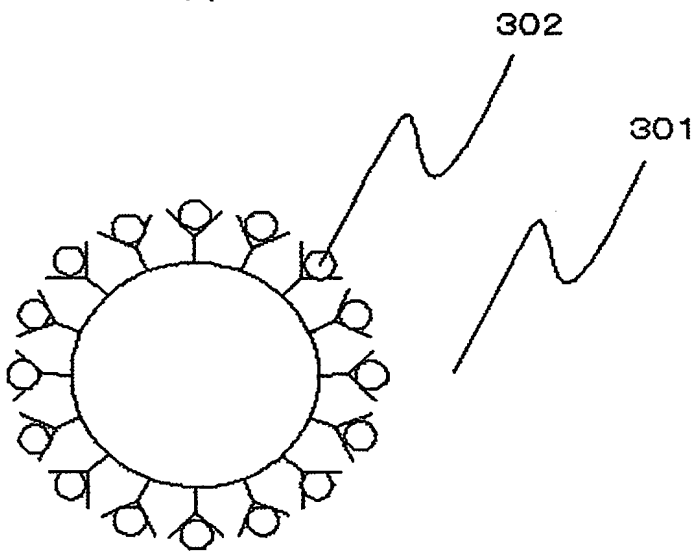
【図 2】



【図 3】

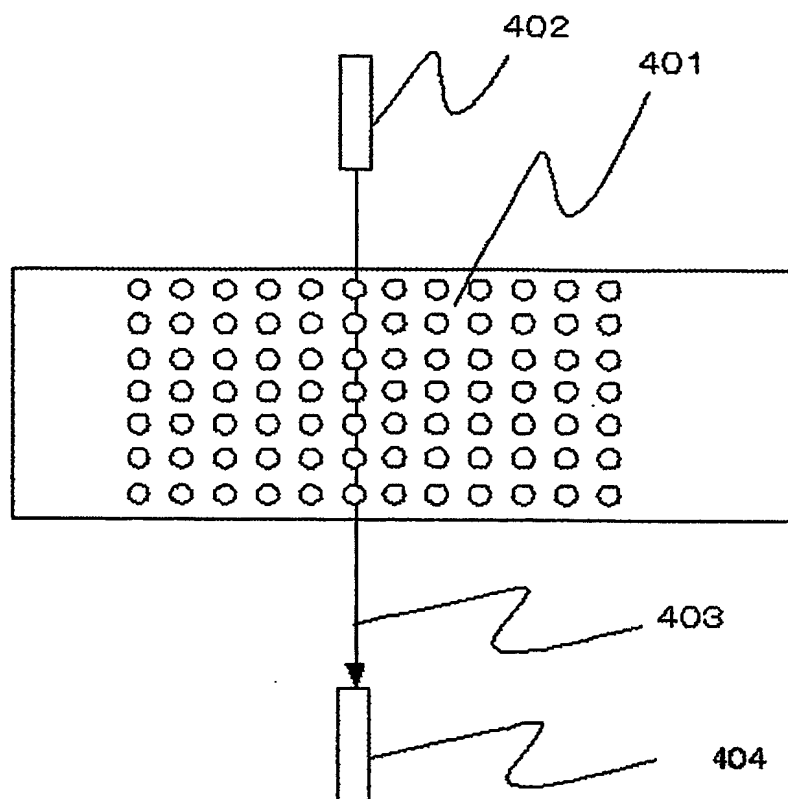


(a)

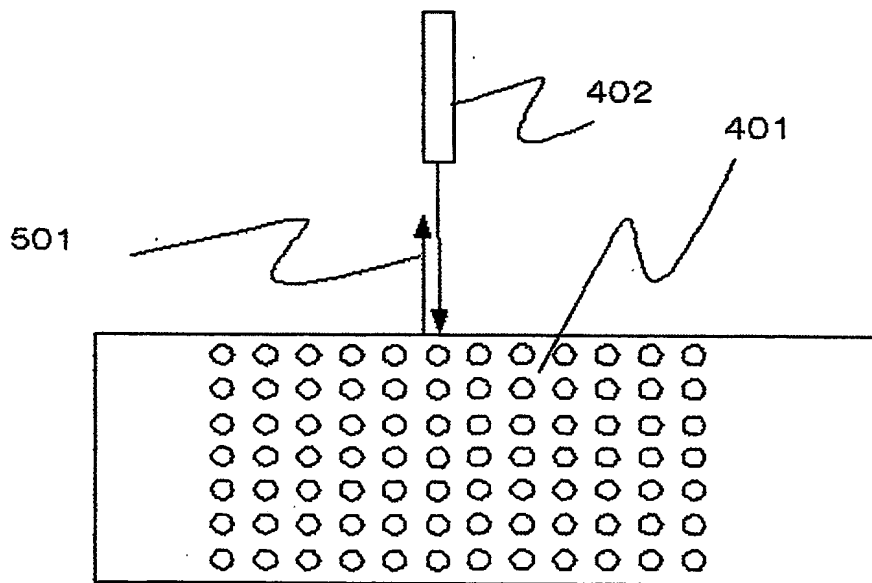


(b)

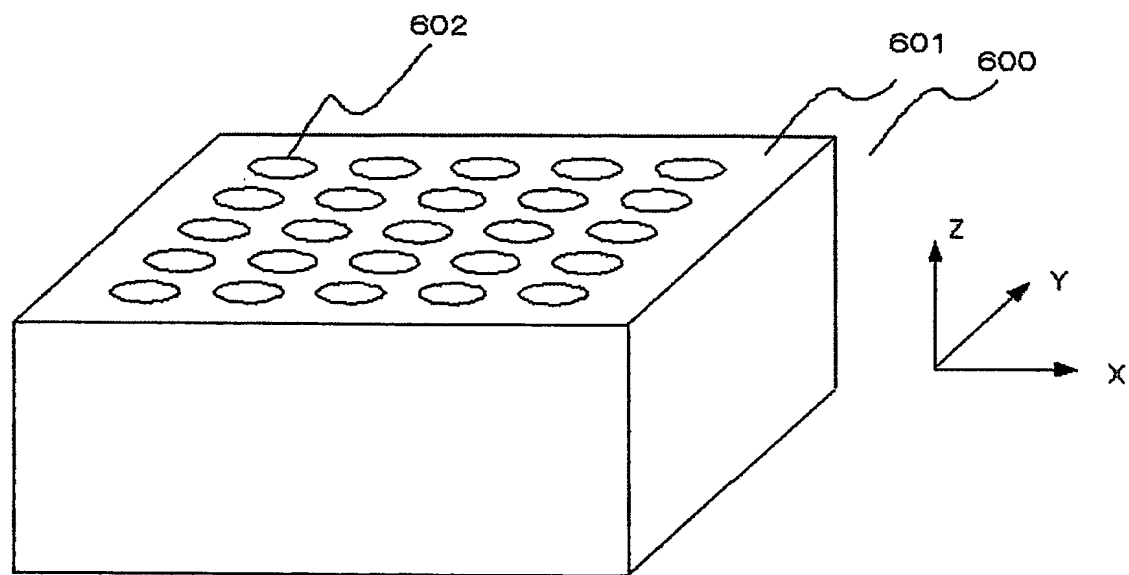
【図 4】



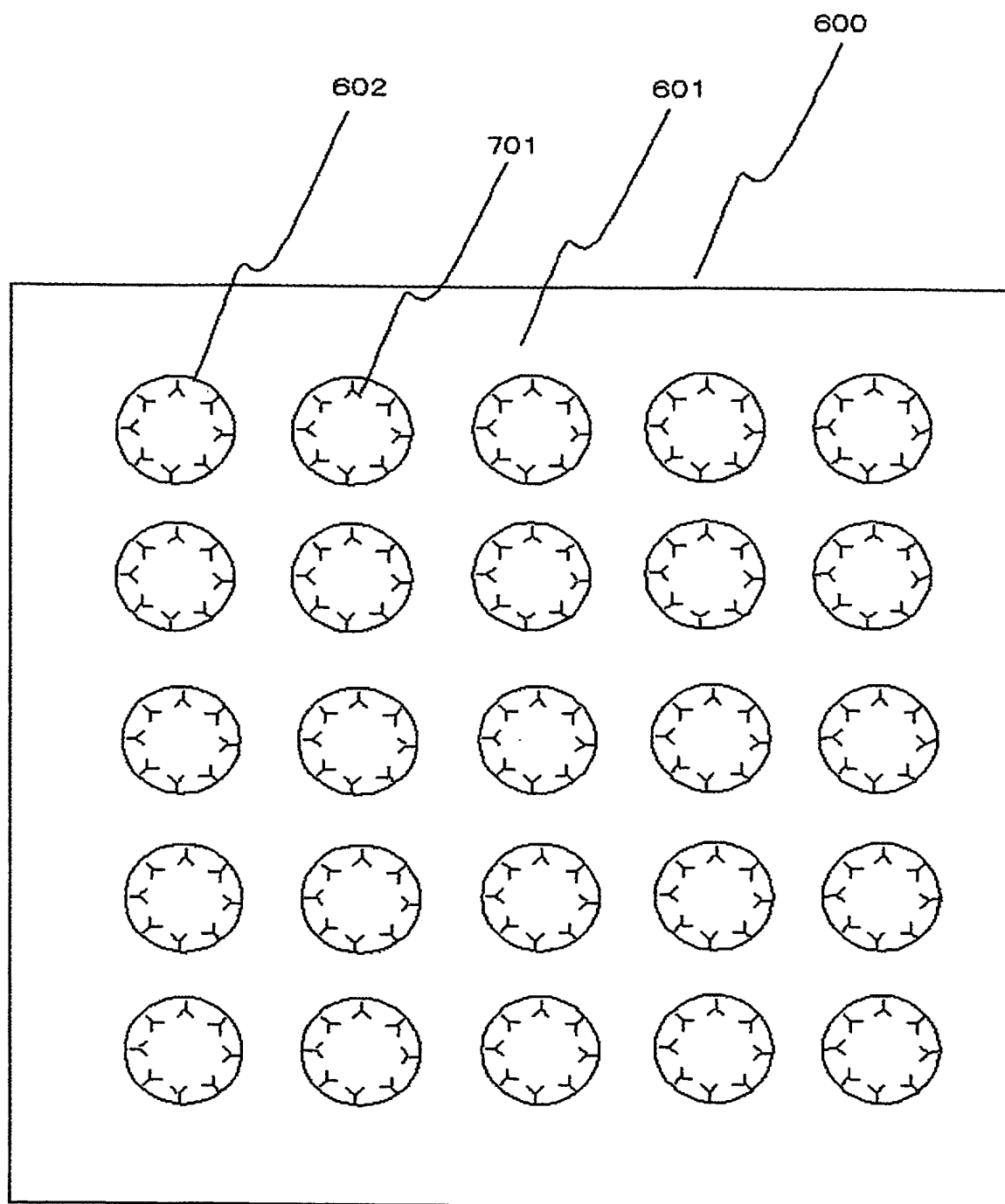
【図 5】



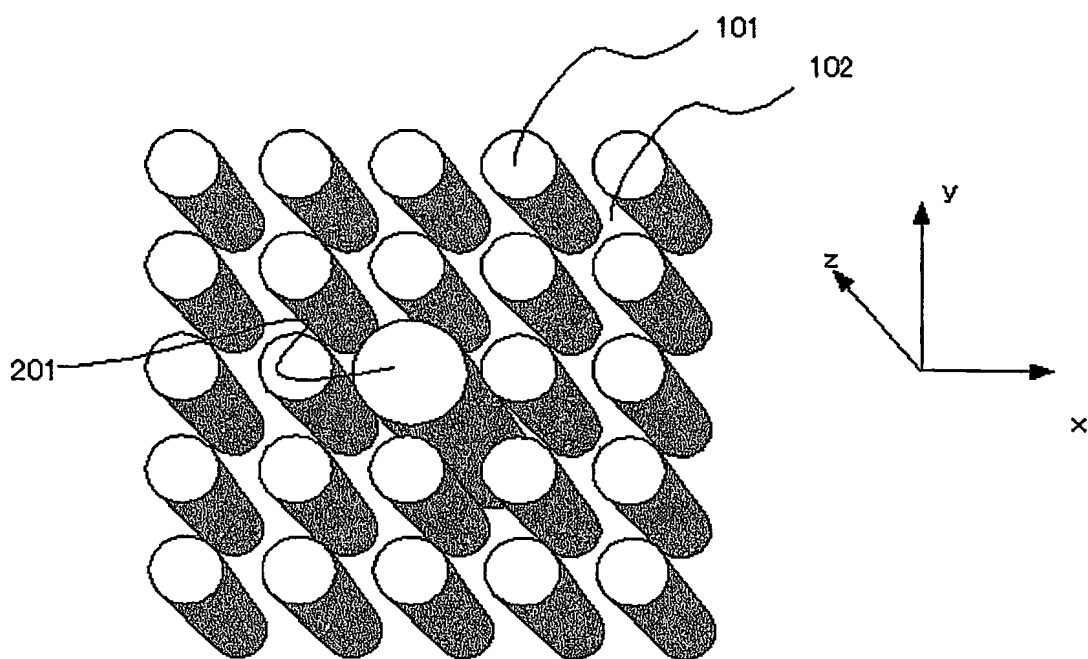
【図 6】



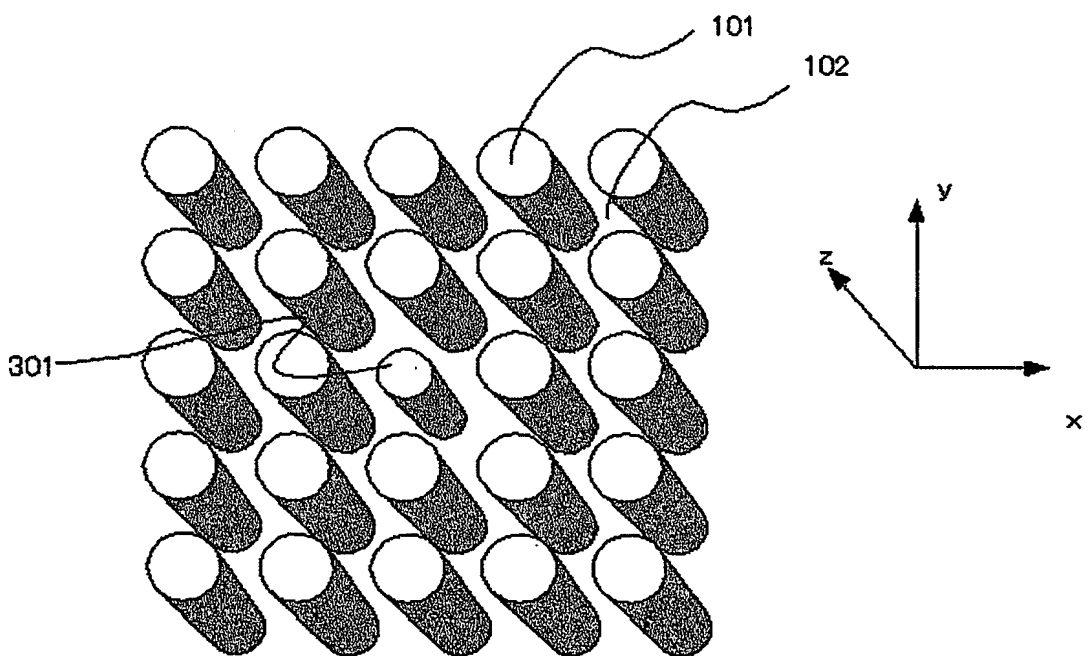
【図 7】



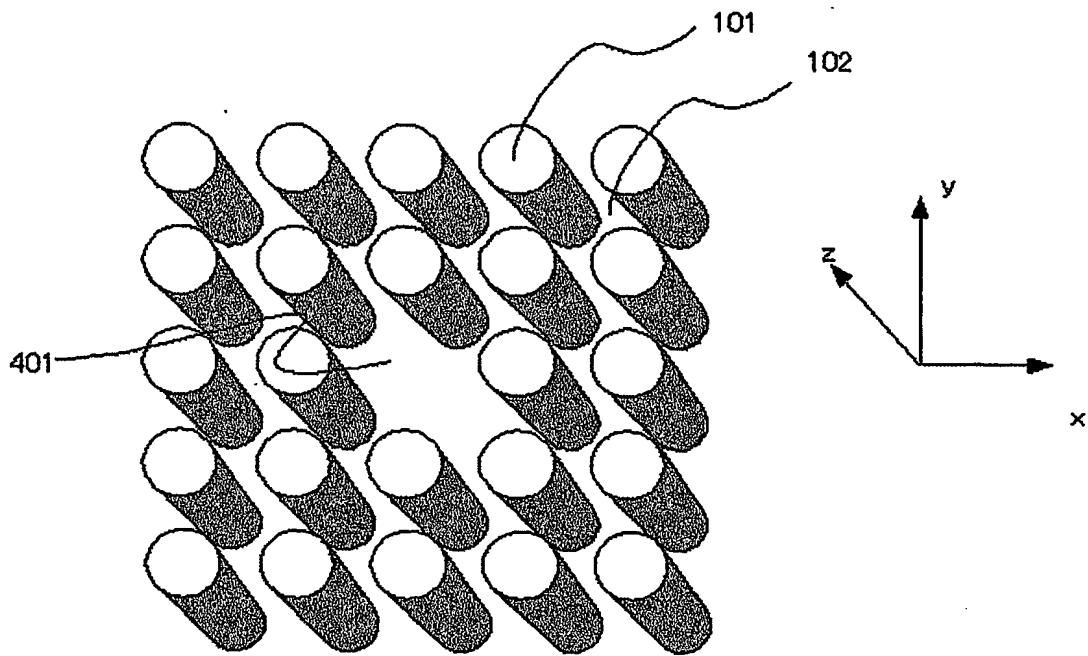
【図 8】



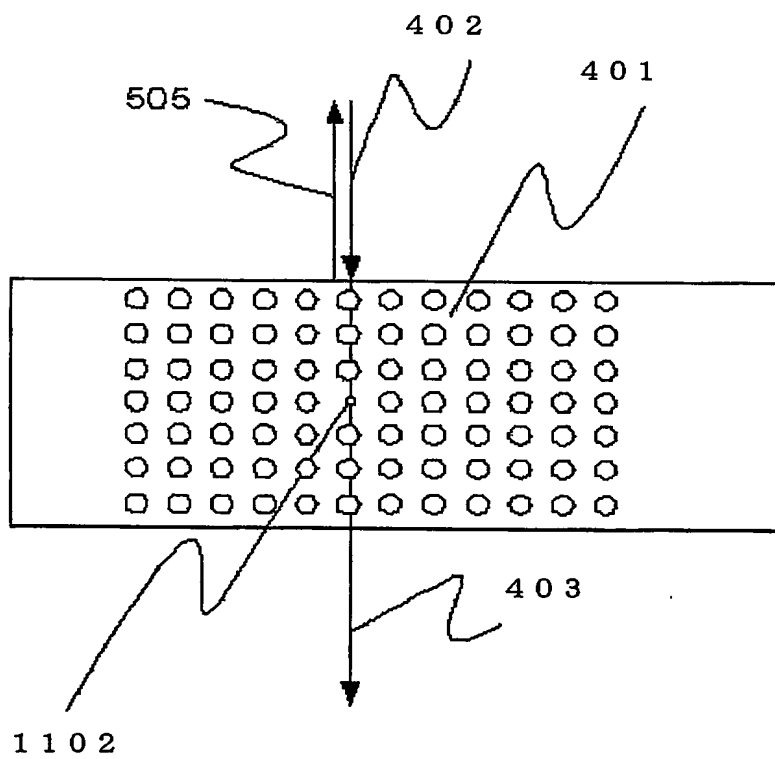
【図 9】



【図 10】

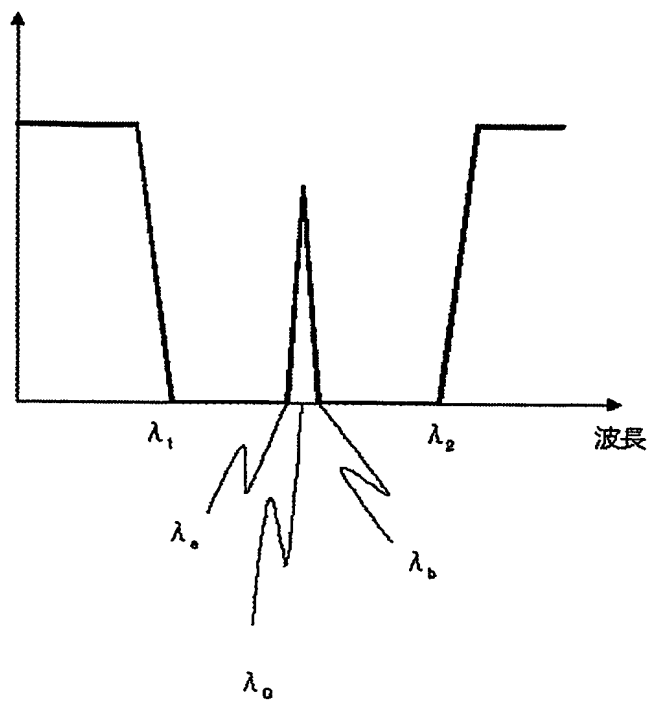


【図 11】



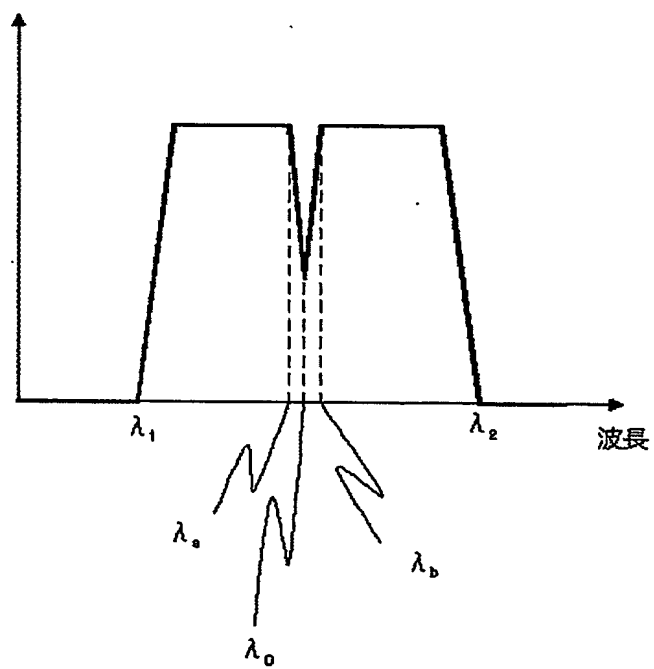
【図 12】

透過率T



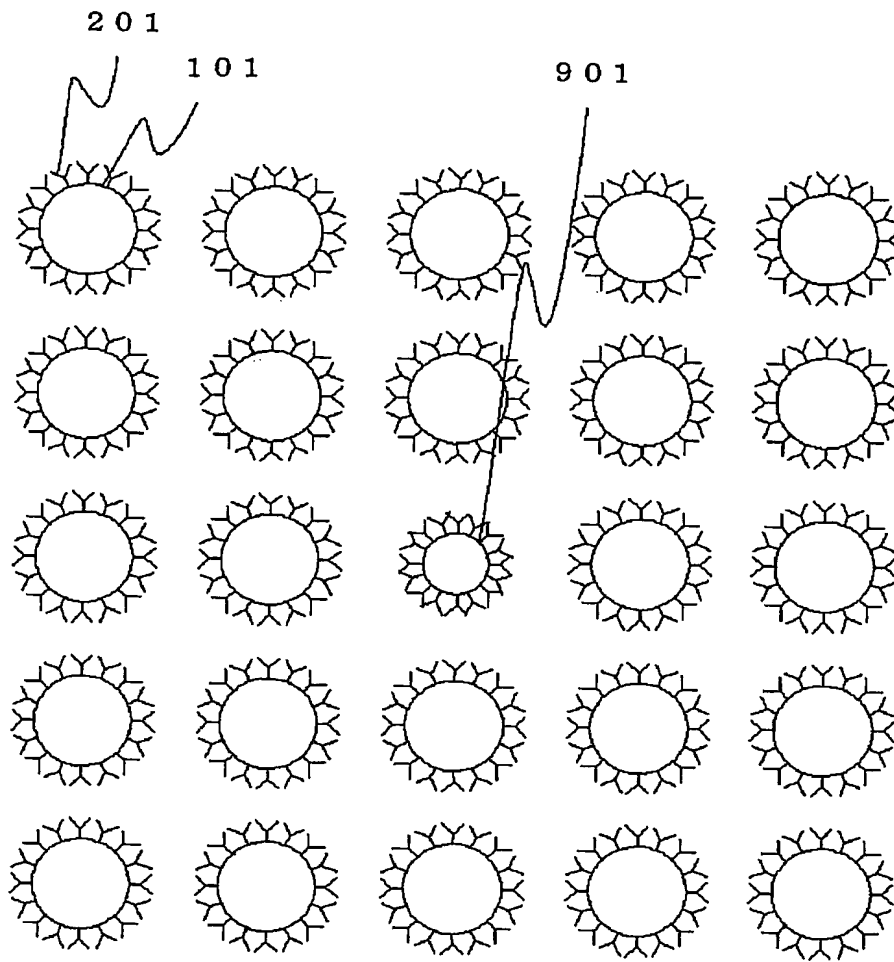
(a)

反射率R

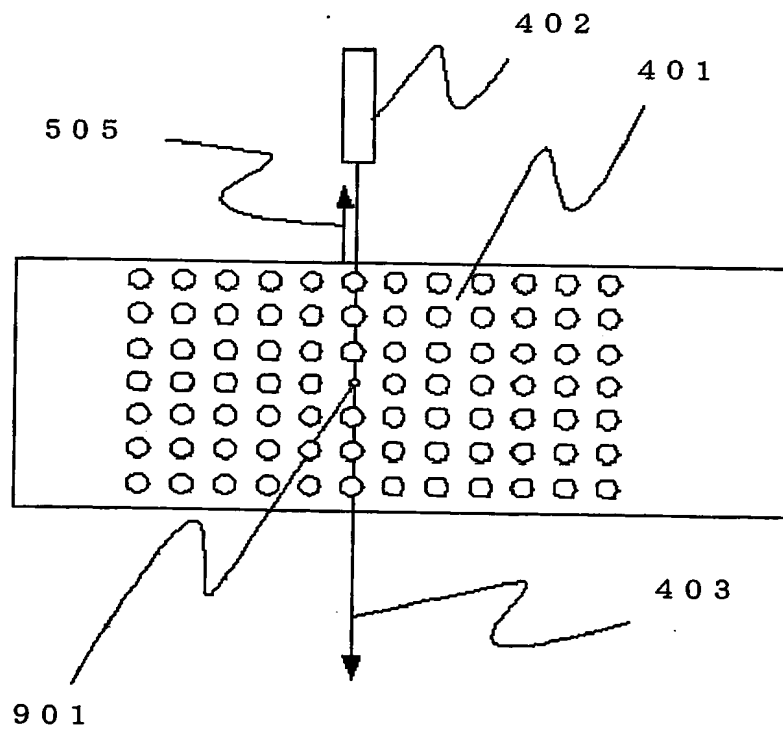


(b)

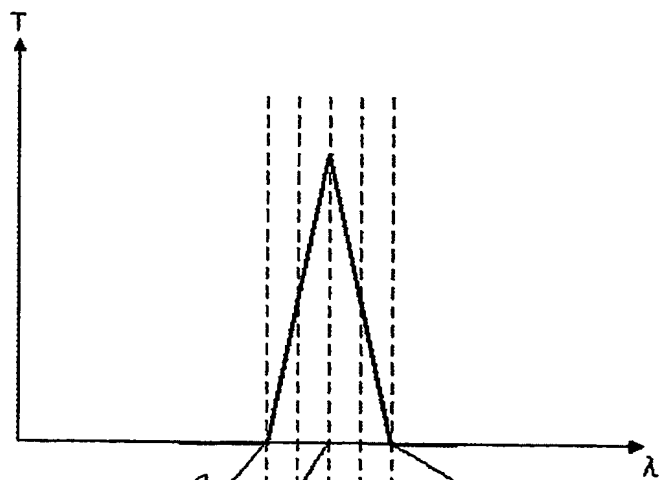
【図 13】



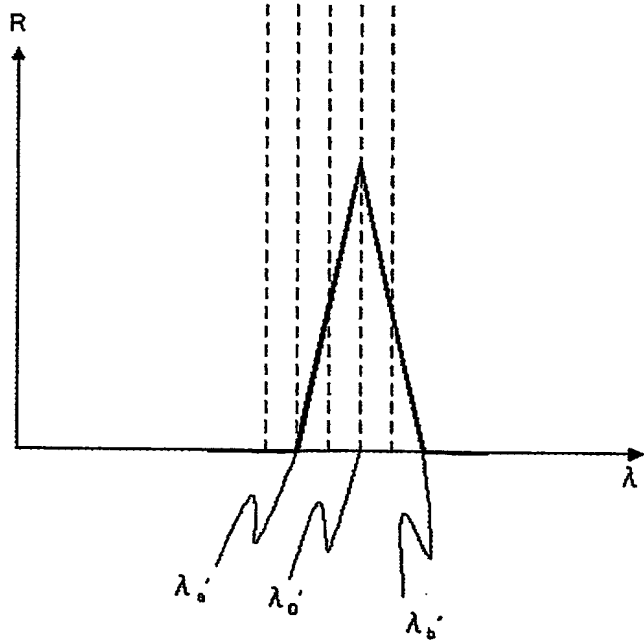
【図 14】



【図 15】

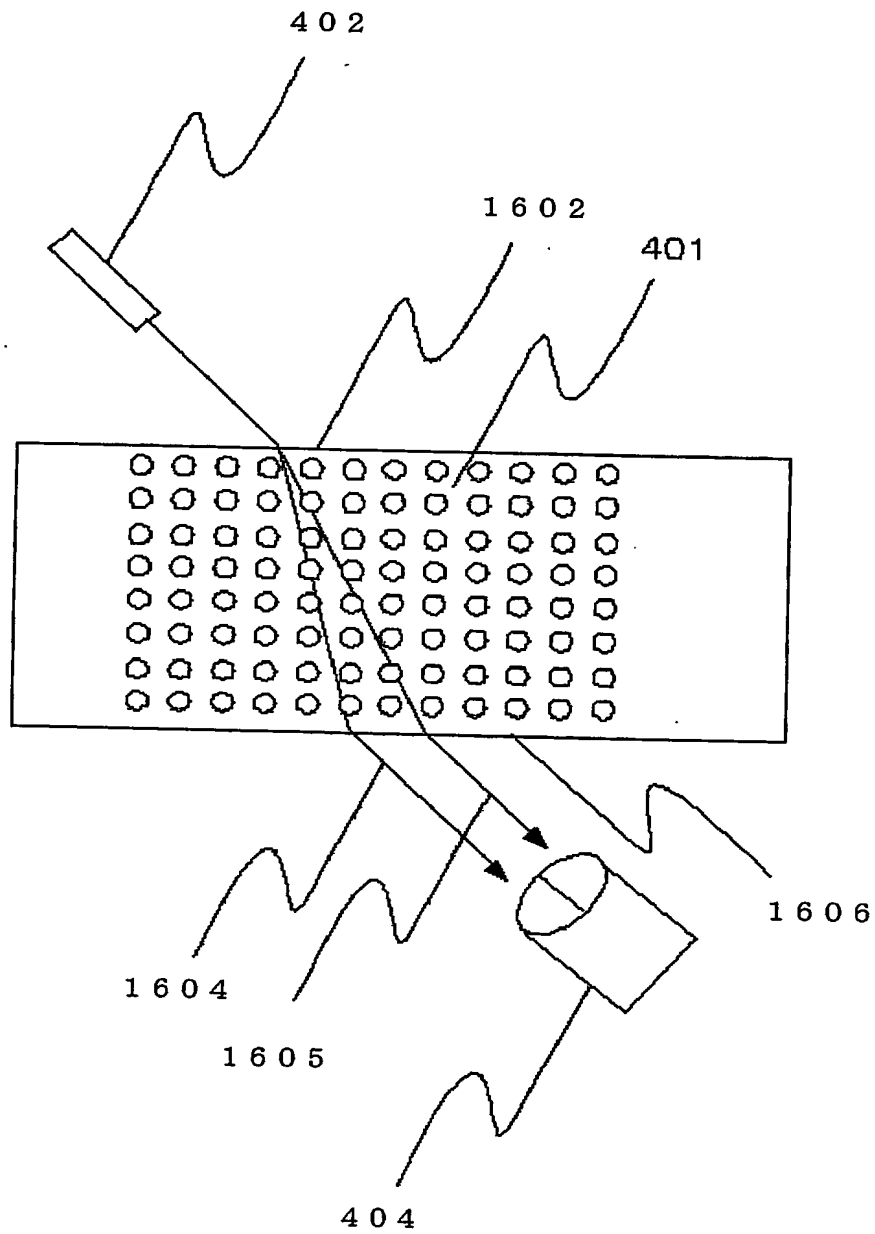


(a)

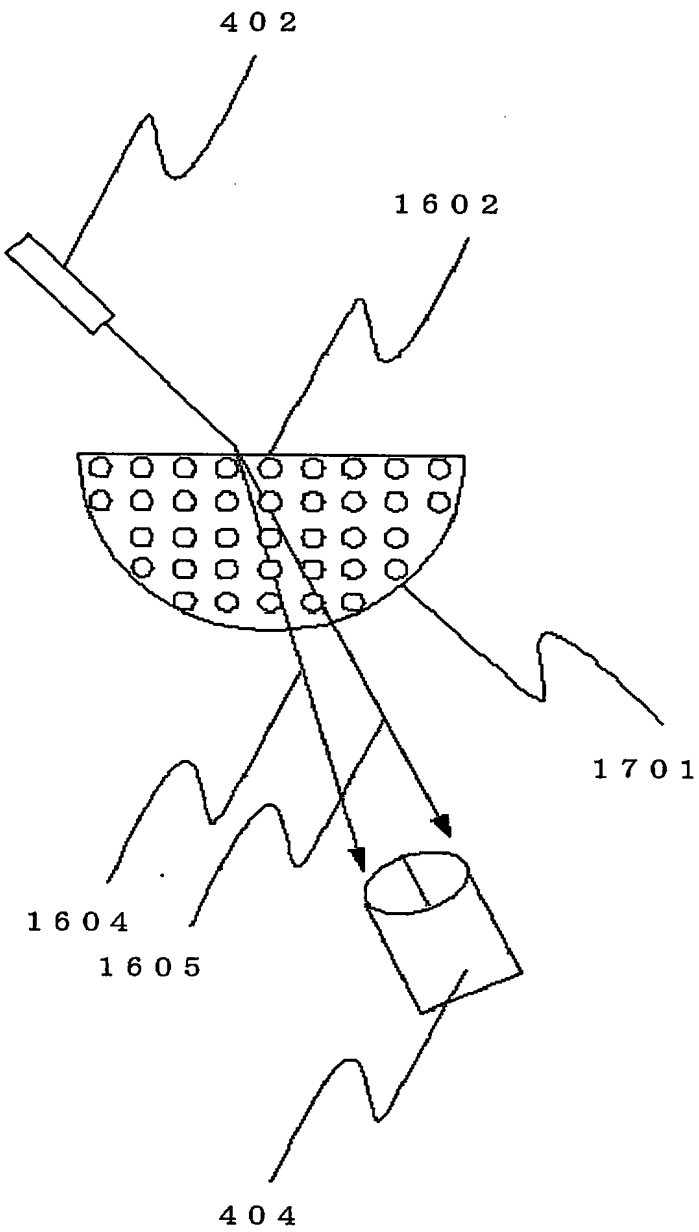


(b)

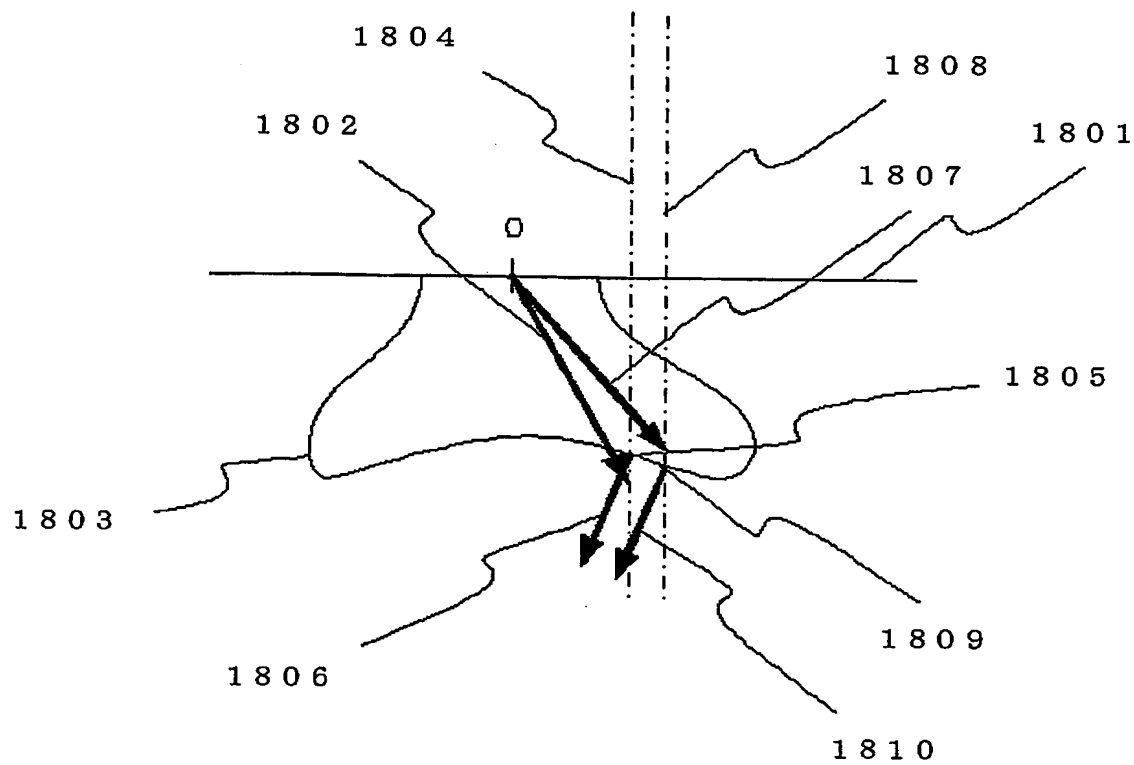
【図 16】



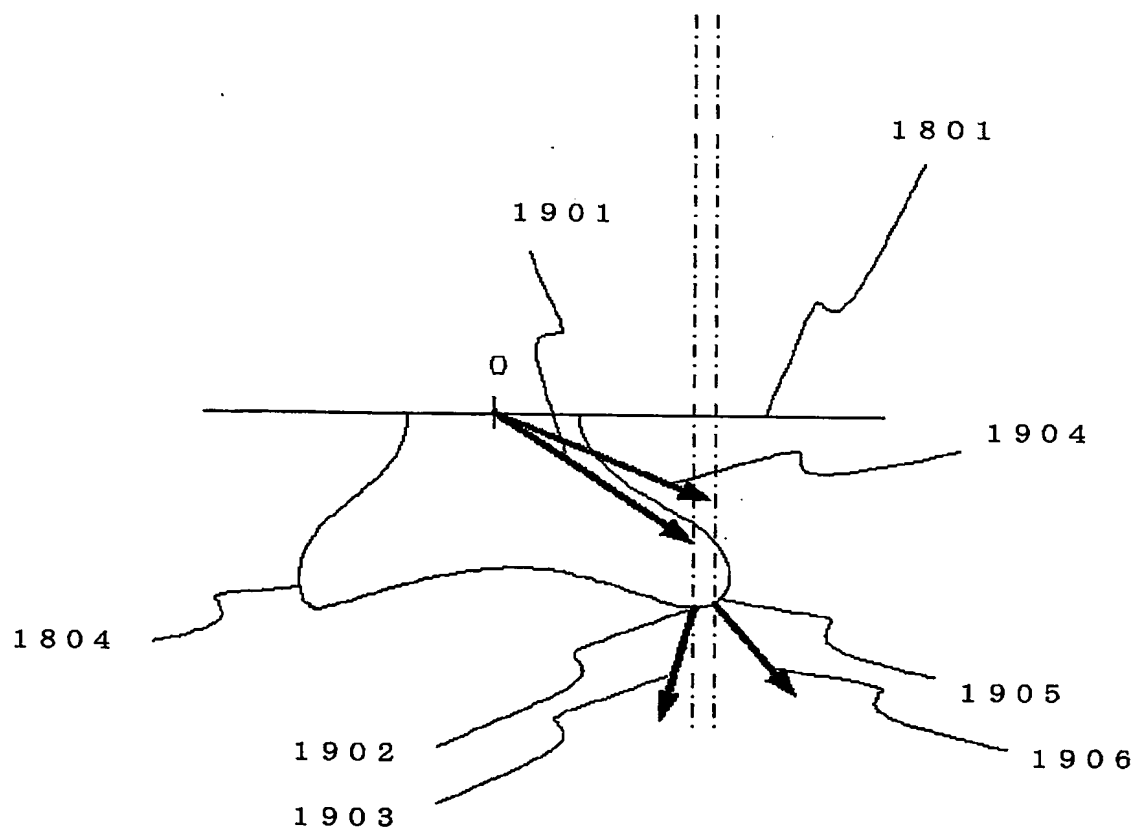
【図 17】



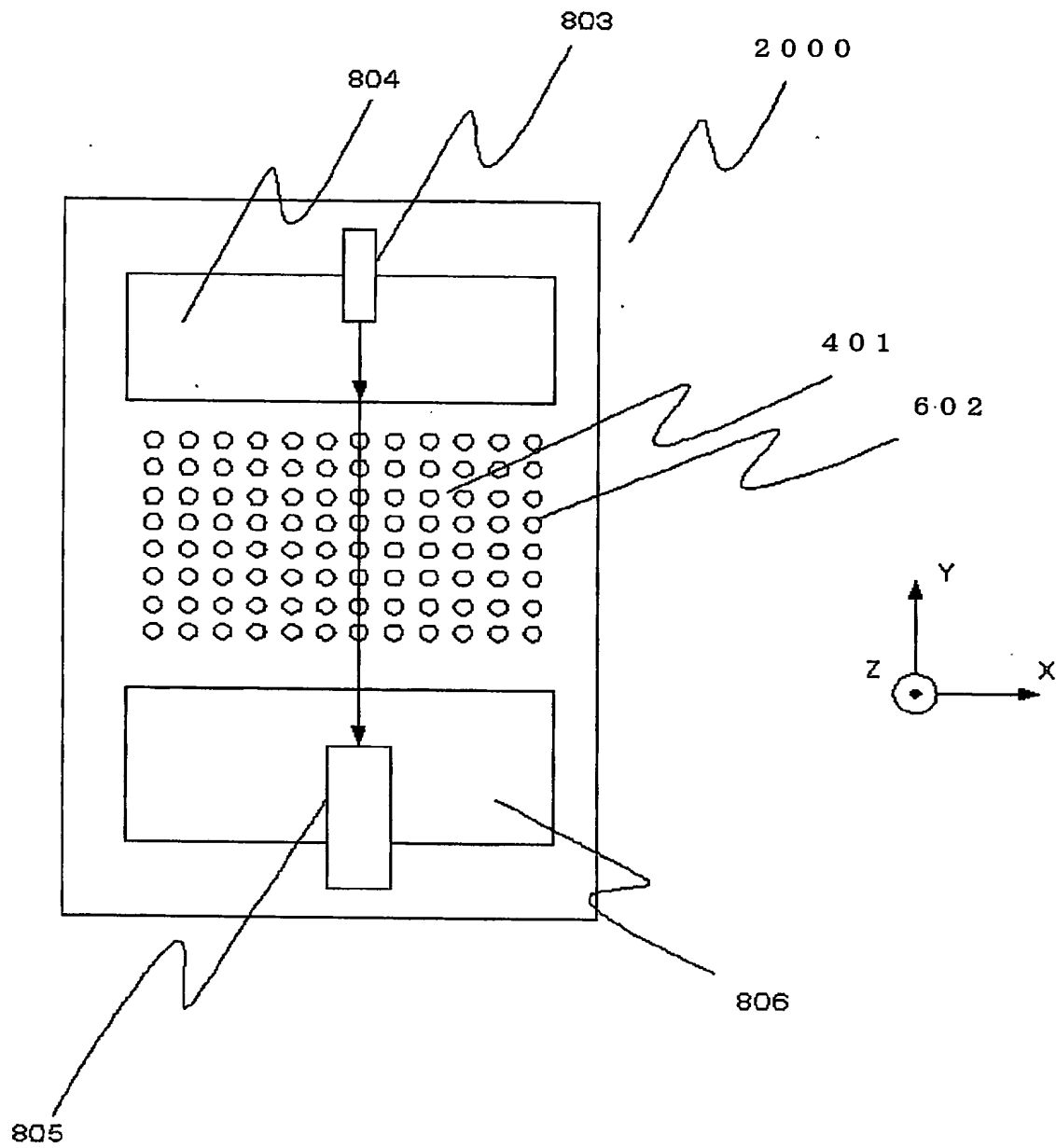
【図18】



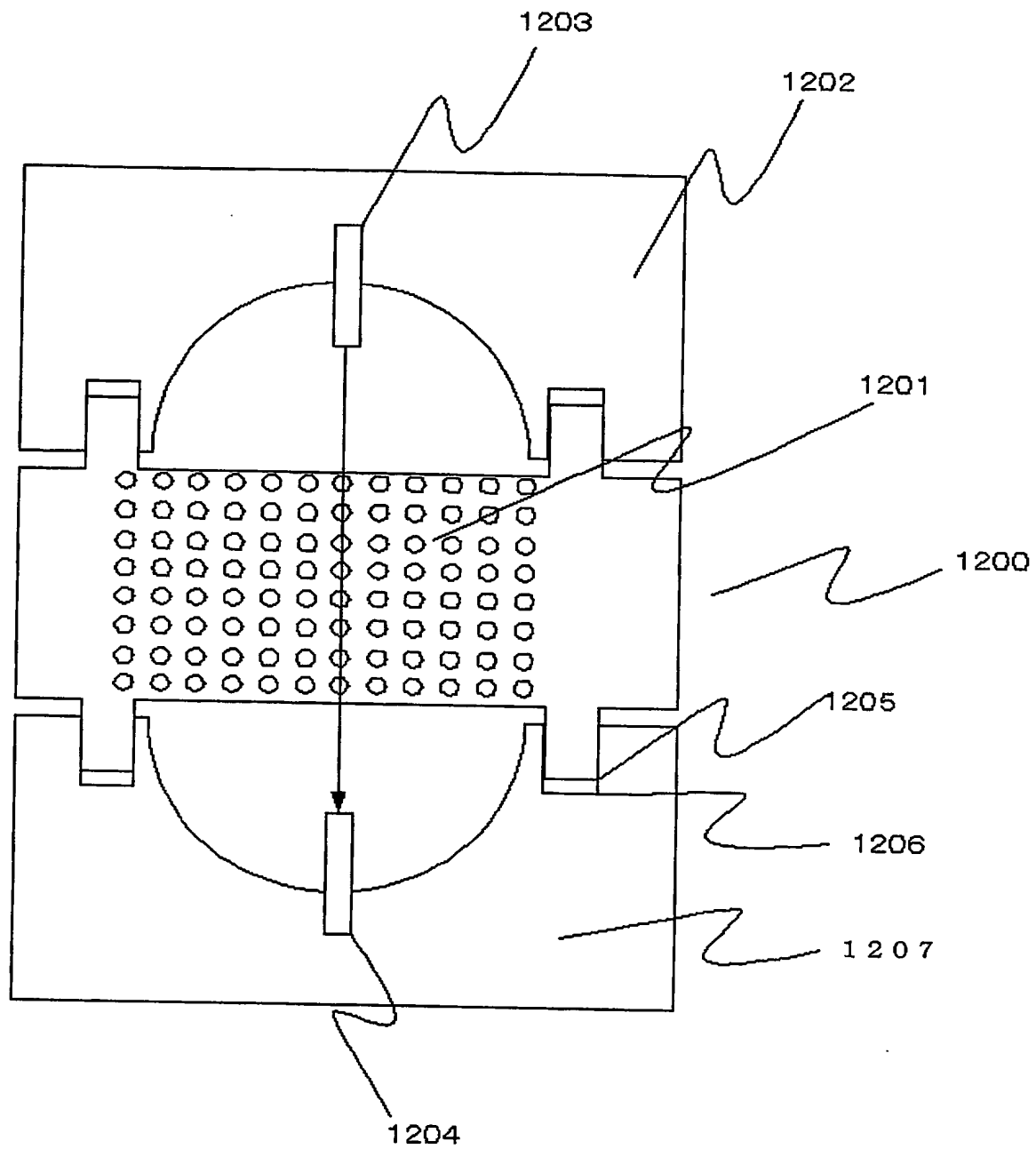
【図19】



【図20】



【図 21】



【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 周期構造が安定で、精度の高いフォトニック結晶センサを提供する。

【解決手段】 流体中に存在する標的物質を検知するセンサであって、
標的物質を含む流体が通過し得る空構造と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが平面内で規則配列してなり、電磁波に対して2次元周期の屈折率分布をなす屈折率周期構造と、

該屈折率周期構造に電磁波を照射する手段と、

該屈折率周期構造から出射される電磁波を検出する手段とを有し、

標的物質と選択的に結合する結合物質が該固体部分の空構造側の表面に配置され、標的物質が該結合物質と結合したことによる屈折率分布の変化を検出することを特徴とするセンサ。

【選択図】 図1

特願 2 0 0 3 - 3 0 2 5 2 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 0 0 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都大田区下丸子 3 丁目 3 0 番 2 号

氏 名

キヤノン株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**